KLINISCHE UND LABORUNTERSUCHUNGEN EINES NEUEN ORAL VERABREICHBAREN CARBENICILLINS BEI HARNWEGSINFEKTIONEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
ROSEMARIE WERTH
aus Neunkirchen

Bonn 1976

KLINISCHE UND LABORUNTERSUCHUNGEN EINES NEUEN ORAL VERABREICHBAREN CARBENICILLINS BEI HARNWEGSINFEKTIONEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
ROSEMARIE WERTH
aus Neunkirchen

Bonn 1976

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. P. Brühl
2. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Werner

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Juni 1976

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Urologischen Universitätsklinik Bonn-Venusberg
Direktor: Prof. Dr. med. W. Vahlensieck

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523712_0007

KLINISCHE UND LABORUNTERSUCHUNGEN EINES NEUEN ORAL VERABREICHBAREN CARBENICILLINS BEI HARNWEGSINFEKTIONEN

I. EINLEITUNG

1. Harninfekt als Leitsymptom der Harnabflußbehinderung
2. Erregerwechsel
3. Problemkeime; Häufigkeit und Erregerresistenz
4. Therapeutische Aspekte

II. CHEMIE UND PHARMAKOKINETIK DES INDANYL-CARBENICILLINS

1. Biochemie
2. Pharmakokinetik

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Material und Methodik
   1.1 Alter und Geschlechtsverteilung
   1.2 Klinische Daten
   1.3 Keimidentifizierung (qualitativ)
   1.4 Keimdiagnostik (quantitativ)
   1.5 Aktuelle Resistenzsituation
   1.6 Therapieschema
   1.7 Blutspiegelbestimmung
   1.8 Urinspiegelbestimmung
   1.9 Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse

IV. ERGEBNISSE

1. Beurteilungskriterien des therapeutischen Effektes
   1.1 Qualitative Bakterienkultur und Antibiogramm
   1.2 Leukozyturie
   1.3 Klinische Symptomatologie

V. DISKUSSION

VI. ZUSAMMENFASSUNG

VII. LITERATUR

I. EINLEITUNG

1. Harninfekt als Leitsymptom der Harnabflußbehinderung

Die bakteriell bedingte Harnwegsentzündung gehört zu den häufigsten Krankheitsbildern in der Urologie. Bakteriurie und Leukozyturie als Leitsymptome dieser Erkrankung sagen dabei nichts über ihre Lokalisation aus. Sowohl akute und chronische Pyelonephritiden als auch Infektionen der ableitenden Harnwege kommen differentialdiagnostisch in Betracht. Heute wird mit Recht der Pyelonephritis besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Sie gehört nicht nur zu den häufigsten Nephropathien, sondern steht wahrscheinlich auch an der Spitze der bakteriellen Infektionen überhaupt.

In Tabelle 1 sind die wichtigsten Faktoren aufgezählt, die zur bakteriellen Entzündung prädisponieren und eine typische geschlechtsabhängige Altersverteilung der Pyelonephritis bedingen:

Tab. 1: Ursachen und prädisponierende Faktoren für eine bakterielle interstitielle Nephritis (Holzgreve, 14)

1. Angeborene Nieren- und Harnwegsanomalien
2. Harnstauung
   z.B. bei Nephrolithiasis, Prostataadenom, Tumoren, Narben, vesikourethralem Reflux, neuromuskulären Erkrankungen.
3. Schwangerschaft
4. Diabetes mellitus
5. Hypertonie
6. Bakterielle interstitielle Nephritis
   z.B. bei Phenacetinabusus
7. Instrumentelle Eingriffe
   z.B. Blasenkatheter, Zystoskopie
8. Sekundäre Nierenerkrankungen
   z.B. bei Gicht, Nephrokalzinose

Angeborene oder erworbene Abflußbehinderungen stehen in der Kinderheilkunde an der Spitze der disponierenden Faktoren für die obstruktive Pyelonephritis. Etwa 1o % aller Neugeborenen weisen Anomalien der Harnwege auf, und von allen überhaupt erfaßbaren Fehlbildungen betreffen 3o - 4o % das Urogenitalsystem. Der Entstehungsmechanismus erklärt sich hier durch Harnstauung infolge Abflußbehinderung und nachfolgender aszendierender Infektion (15).

Gravidität und Obstruktion durch genitale Prozesse sind Ursachen dafür, daß Frauen häufig bereits im mittleren Lebensalter erkranken, während Männer infolge obstruktiver Uropathien, z.B. durch Prostataerkrankungen erst in höherem Lebensalter gefährdet sind.

Eine gestörte Urodynamik ist also von maßgeblicher Bedeutung für die Entstehung einer Harnwegsinfektion. Deshalb ist selten die Harnwegsentzündung allein als die Krankheitsursache anzusehen und zu behandeln, sondern als ein Symptom einer gestörten Urodynamik bei einem urologischen Grundleiden (3).

Es muß also bei jeder chronischen Pyelonephritis grundsätzlich zunächst geklärt sein, ob eine Grundkrankheit vorliegt, welche die chronische Harnwegsinfektion verursacht oder unterhält. Erst wenn sie beseitigt ist, setzt die Behandlung der bakteriellen Infektion selbst, die antibakterielle Chemotherapie ein (2o). Leider gibt es bis heute kein Universal-Antibiotikum, das alle Erreger erfaßt und damit für sämtliche Harnwegsinfektionen geeignet wäre. Voraussetzung für eine sinnvolle antibakterielle Therapie ist eine exakte bakteriologische Diagnostik und die richtige Auswahl des Chemotherapeutikums mit Hilfe des Antibiogramms.

2. Erregerwechsel

Die bakteriologische Diagnostik erfaßt Erreger recht verschiedener Species: Gramnegative Bakterien dominieren, während Staphylokokken als die klassischen Eitererreger ganz in den Hintergrund treten (25).

Tab. 2: Die häufigsten Erreger von Harnwegsinfektionen (Ritzerfeld, 28, 1972)

Anteil der Problemkeime an Urinstämmen (in %)

Jahrgang	1965 (8 Mon.)	1971 (12 Mon.)	1972 (4 Mon.)
Ges.-Zahl der Urinstämme	2150	7649	2539
Pseudomonas	5	8	7
Proteus	14	17	17
Enterokokken	21	22	20
Staph. aureus häm.	5	2	2

Aber selbst "gezielte" Behandlungen unter Einschluß des Antibiogramms als Grundlage der Therapie führen nicht immer zum gewünschten Erfolg. Ein dauernder Keimwechsel kann das chemotherapeutische Bemühen in Frage stellen. Als Beispiel sei eine Untersuchung von Brühl (8, 1971) angeführt, bei der infolge Erregerwechsels es innerhalb von 6 Wochen mehrfach zu Therapieumstellungen kam: Zu Beginn der Berichtszeit unter Ampicillin-Medikation eines empfindlichen Proteus mirabilis kam es zur Superinfektion mit einem ampicillinresistenten E. coli-Stamm. Diese Mischflora war nur chloramphenicolsensibel, daher erfolgt die unmittelbare Umstellung der Therapie auf Chloramphenicol. Drei Tage später war dann nur noch E. coli in signifikanter Keimzahl nachweisbar; auch dieser Erreger konnte 7 Tage nach Therapieumstellung im Urin nicht mehr nachgewiesen werden. Die Reinfektion mit einem mehrfach resistenten Proteus rettgeri-Stamm führte zu einer Umstellung der Chemotherapie auf Nalidixinsäure. Unter dieser Behandlung kam es zu einem erneuten Keimwechsel. Das Auftreten von einem mehrfach resistenten Klebsiella-Stamm zwang zu einer Chemotherapie mit Cephalexin. 16 Tage nach dieser erneuten Therapieumstellung konnte eine deutliche Verminderung der Klebsiella-Bakteriurie und erstmals auch der Leukozyturie festgestellt werden. Nach Fortführung der o.a. Therapie in reduzierter Dosierung wurde erst am 31. Tag der Cephalexin-Behandlung eine Normalisierung des Urinbefundes nachweisbar.

Mischinfektionen, Superinfektionen und auch Reinfektionen sind häufig beobachtete Komplikationen und letztlich Ursachen chroni-

scher Harnwegsinfekte. Ihre rechtzeitige Erfassung und gezielte Behandlung können demnach nur durch häufige bakteriologische und zytologische Urinkontrollen während der Behandlung gesichert werden.

3. Problemkeime; Häufigkeit und Erregerresistenz

Wie Veröffentlichungen von Ritzerfeld (27, 1972) zeigen, wird eine deutliche Zunahme bestimmter Bakterienarten in den Untersuchungsproben der Patienten festgestellt. Gramnegative Stäbchen, allen voran Pseudomonas und Proteus, beanspruchen dabei bevorzugtes Interesse. Wegen steigender Nachweisfrequenz und hoher Widerstandskraft zählt man sie zu den Problemkeimen. Entsprechende Erhebungen aus den Jahren 1971 und 1972 machen im Vergleich zu früheren Jahren ein Ansteigen von Proteus-Stämmen von 14 auf 17 % und von Pseudomonas-Stämmen von 5 auf 8 % im klinischen Untersuchungsmaterial deutlich.

Tab. 3: Anteil der Problemkeime an Urinstämmen (in %) (27)

Jahrgang	1965 8 Monate	1971 12 Monate	1972 4 Monate
Zahl der Urinstämme	215o	7649	2539
Pseudomonas	5 %	8 %	7 %
Proteus	14 %	17 %	17 %
Enterokokken	21 %	22 %	2o %
Staph. aur.	5 %	2 %	2 %

Die Resistenzsituation dieser Problemkeime zeigt die folgende Abbildung:

Abb. 1: Resistenzsituation 1972 (4 Monate) (28)

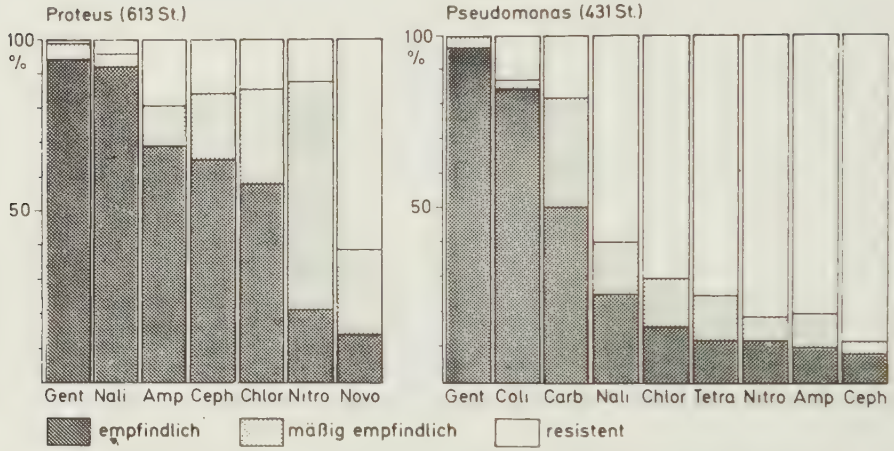


Abb. 1: Resistenzsituation 1972 (4 Monate).

Der erste Keim wird am häufigsten - zumindest in vitro - beeinflußt durch Gentamycin und Nalidixinsäure, es folgen Chloramphenicol und Kanamycin. Deutlich ausgeprägt ist der Abstand zu Cephalosporin, Ampicillin und Nitrofurantoin.

Pseudomonas weist nach wie vor höchste Resistenzgrade auf. Gentamycin wirkt am stärksten, schon geringer dagegen Colistin und Carbenicillin. Sämtliche anderen Mittel ergeben Resistenzanteile von fast 4o % und mehr (28).

4. Therapeutische Aspekte

Der Therapieplan bei chronischer Pyelonephritis umfaßt ein umfangreiches Spektrum von Maßnahmen, wobei die Urochirurgie und die Chemotherapie besonders hervorzuheben sind (2o).

Tab. 4: Therapieplan bei chronischer Pyelonephritis (Loew, 2o, 1972)

Behandlungsbedürftiger Zustand	Therapeutische Maßnahmen
Prädisponierende Faktoren	
Stoffwechselerkrankungen	z.B. Diät, Antidiabetika
Obstruktionen	urochir. Eingriffe Litholyse, Steinprophylaxe
Bakterielle Infektion	Antibakter. Chemotherapie
Tubuläre Funktionsstörungen	
Vermindertes Konzentrationsvermögen	
Na- und K-Verlust	Wasser- und Elektrolytbilanzierung
Acidose	
Hypertonus	Antihypertensiva Na-arme Diät
Niereninsuffizienz	
K-Retention	Wasser- und Elektrolytbilanzierung
	K-Ionenaustauscher
Azotämie	eiweißreduzierte Kost (Dialyse)

Die während der letzten 2o Jahre erfolgte Verbessung von Narkoseverfahren und Operationstechniken, die Entwicklung des Bluttransfusionswesens, der Wasser- und Elektrolytbilanzierung sowie der Schockprophylaxe und besonders die Intensivierung der Zusammenarbeit zwischen Pädiatern, Internisten, Bakteriologen und Urologen spielen eine nicht zu unterschätzende Rolle bei der heute erweiterten Indikationsstellung. Diese ist gekennzeichnet durch organerhaltende Eingriffe und durch Verschiebung der Altersgruppen nach oben und nach unten. Die Urochirurgie ist vor allem auch eine Säuglings-, Kinder- und Alterschirurgie geworden. Die gute Ausheilungstendenz der obstruktiven Pyelonephritis und die Verbessung der Nierenfunktion nach operativer Wiederherstellung annähernd normaler Abflußverhältnisse ist be-

kannt. Urochirurgische und chemotherapeutische Maßnahmen müssen hier nahtlos ineinandergreifen, damit nach Beseitigung der Ursache die Infektion ausheilen kann (3).

Die Vielzahl operativer Behandlungsmöglichkeiten der obstruktiven Pyelonephritis ist in folgender Tabelle zusammengefaßt:

Tab. 5: Operative Maßnahmen zur Prophylaxe und Behandlung der obstruktiven Pyelonephritis (Brühl, 3, 1972)

Niere und obere Harnwege

Nephrektomie (bei Nierentumor oder wenn Nierenfunktion weniger als 15 % der Nierengesamtleistung).

Ureteronephrektomie (bei Nierenbecken- oder Harnleitertumor).

Heminephrektomie (bei infizierter Doppelniere).

Nierenpolresektion oder

Nierenkeilexzision (bei isoliertem Kelch-Papillen-Prozeß).

Lagekorrekturen (Indikation selten!).

Steinentfernung (wenn nach Form, Lage und Größe nicht spontan abgangsfähig).

Nierenbeckenplastik (bei subpelviner Harnleiterstenose).

Harnleiterersatzplastik.

Harnleiterverlagerung (bei retroperitonealer Fibrose).

Harnleitermodellage (bei Megaureter).

Nierenbecken- oder

Harnleiter-Fistelung (temporär; permanent, wenn Abflußhindernis nicht zu beseitigen ist - Conduit-Operationen).

Blase und untere Harnwege

Antirefluxplastiken.

Blasenerweiterungsplastiken.

Ureterozelenresektion.

Blasenfremdkörperentfernung.

Blasentumorbehandlung.

Divertikelentfernung.

Blasenhalsresektion.

Prostatektomie ("offene") oder transurethrale Elektroresektion.

Urethralplastiken (bei Strikturen).

Meatotomie bzw.

Spaltung der distalen Urethrastenose.

Zirkumzision.

Blasenfistel (suprapubisch; oder transurethraler Verweilkatheter, wenn Blasenentleerung nicht anders möglich ist).

Ergibt die Therapieplanung einer obstruktiven Pyelonephritis, daß die Beseitigung einer Obstruktion nicht indiziert oder aber nicht mehr durchführbar ist, hat die suppressiv-antibakterielle Chemotherapie die Aufgabe, eine entzündliche fortschreitende Nierenfunktionsbeeinträchtigung hinauszuzögern, oder aber das Nierengewebe vor weiteren aszendierenden (Super-) Infektionen zu schützen. Dazu sind kurzfristige bakteriologische und zytologische Urinkontrollen während der Behandlung Vorbedingung (Brühl, 3, 1972). Aus dem großen Spektrum an Chemotherapeutika muß sich der Arzt für ein bestimmtes Präparat entscheiden, wobei die Wahl des optimalen Antibiotikums für den jeweiligen klinischen Fall bestimmt wird vom Wissen über die differenten bakteriologischen und pharmakologischen Eigenschaften der verschiedenen Substanzen sowie von der Kenntnis des zu behandelnden Erregers und seiner Empfindlichkeit. Damit wird nun auch die diagnostische und therapeutische Mitarbeit des Bakteriologen aktuell. Es gilt die Frage, ob der ursächliche Erreger für ein bestimmtes Antibiotikum (oder für mehrere Antibiotika) "sensibel" ist oder "resistent". Die Antwort hierauf wird möglich durch die Korrelierung der beiden Grundelemente der antibakteriellen chemotherapeutischen Wirkung, also aus der Beziehung vom "in vitro-Hemmwert" als Ausdruck der antibakteriellen Aktivität zum "Wirkstoffspiegel in vivo" als pharmakokinetische Größe. Das Verhältnis dieser beiden Faktoren zeigt, daß ein Antibiotikum als "therapeutisch brauchbar" respektive der Keim als "sensibel" beurteilt werden kann, wenn die zur bakteriostatischen oder bakteriziden Schädigung des vorliegenden Erregers notwendige Antibiotika-Konzentration niedriger ist, als die in vivo (am Ort der gewünschten Wirkung) erreichbare. Liegt dagegen die minimale Hemmkonzentration (MIC) über den therapeutisch im Organismus realisierbaren Wirkstoffspiegeln, so sind die Voraussetzungen für einen antibakteriellen Effekt nicht mehr gegeben: Der Erreger ist also in diesem Falle "resistent" (Naumann und Hubmann, 25, 1972). Es besteht heute weitgehend Einhelligkeit darüber, daß die Chemotherapie der chronischen Pyelonephritis im Prinzip in zweierlei

Weise durchgeführt werden kann: Einmal als ununterbrochene Langzeittherapie, wie sie von Haschek vorgeschlagen wurde, das andere Mal als sogenannte "Stoßtherapie", bei welcher die Medikamente über eine verhältnismäßig kurze Zeit in hohen Dosen verabreicht werden. Fuchs spricht von "Basis- oder Langzeittherapie" im ersten, von einer "Initialtherapie" im zweiten Fall. Da allerdings die Initialtherapie meist wiederholt werden muß, weil es nur zu häufig zu Rezidiven oder Reinfektionen kommt, benutzen wir lieber den von Spitzy vorgeschlagenen Ausdruck "Kur" für die Initialtherapie (auch "Intensivtherapie") und bezeichnen die nachfolgende Langzeitbehandlung oder Basistherapie als "Intervallbehandlung". Diese Bezeichnung beinhaltet bereits die wahrscheinliche Notwendigkeit einer zweiten, vielleicht auch dritten oder vierten kurativen Therapie.

Die verwendeten Antibiotika, respektive Chemotherapeutika, müssen - der überwiegenden Mehrheit der ursächlichen Erreger Rechnung tragend - im gramnegativen Bereich wirksam sein. Prinzipiell kamen bisher folgende Antibiotika in Frage (13):

Tab. 6: Antibiotica für Intensiv- und Intervalltherapie (Hitzenberger und Pichler, 13, 1972)

Penicillin G in hohen Dosen	
Ampicillin, Carbenicillin bei Pseudomonas	
Cephalosporine	
Aminoglykoside	(Gentamycin, Kanamycin - wegen Nephro- und Ototoxizität zeitlich nur beschränkt verabreichbar)
Polymyxine (Colistin)	
Trimethoprim-Sulfamethoxazol	
Chloramphenicol	(nur bakteriostatisch, für Langzeittherapie wegen Knochenmarkstoxizität ungeeignet)
Tetracycline	(nur bakteriostatisch, hohe Resistenzquoten)
Sulfonamide	(")
Nitrofurantoin	(überwiegend Harnkonzentrationen, zur Verhinderung von Reinfektionen ungeeignet)

Nalidixinsäure	(überwiegend Harnkonzentrationen, zur Verhinderung von Reinfektionen ungeeignet)
Erythromycin Oleandomycin	(für Enterokokken oder Staphylokokken geeignet)
Oxacillin	(nur in seltenen Fällen von Staphylokokken-Infektionen geeignet)

Unabhängig von der Therapieform müssen ständige Kontrolluntersuchungen erfolgen, von deren Ergebnis es abhängt, ob weitere Maßnahmen getroffen werden müssen, bzw. wiederholt werden müssen oder nicht. Aus der Sicht des Chemotherapeutikums liegt der Erfolg bereits in der endgültigen Eliminierung des Erregers, der zur gezielten Behandlung mit einem bestimmten Präparat Veranlassung gab und nicht erst in der Beseitigung einer Bakteriurie und Leukozyturie, die durch zwischenzeitlich aufgetretenen Erregerwechsel bei unveränderter Grundkrankheit wieder auftreten und persistieren kann (Brühl, 4, 1971).

II. CHEMIE UND PHARMAKOKINETIK DES INDANYL-CARBENICILLINS

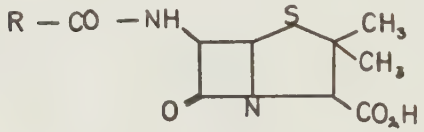
1. Biochemie

Da die Zahl der verfügbaren Antibiotika ständig steigt, gilt es, eine strenge Auswahl und Entscheidung darüber zu treffen, ob ein neues Medikament günstigere Eigenschaften als bisher bekannt erwarten läßt und damit eine echte Bereicherung darstellt.
Die Ära der halbsynthetischen Penicilline begann mit der Isolierung der 6-Amino-Penicillansäure durch Bachelor und Mitarb. im Jahre 1959. Darauf folgte die Entdeckung einer großen Zahl neuer Penicilline, die in drei große Klassen einzuteilen sind.
Die erste Klasse umfaßt die Phenoxyalkyl-Penicilline, vertreten durch beispielsweise Penicillin V, Phenethicillin, Propicillin. Sie alle haben ein grampositives Spektrum, sind säurestabil und können demnach oral verabreicht werden.

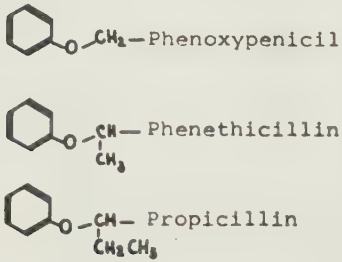
Bei der zweiten Kategorie ist der Substituent ein aromatischer Ring, der jedoch grundsätzlich keine Alkylgruppe im Ring oder Penicillinkern hat. Auch sie werden gegen grampositive Bakterien eingesetzt.

Die dritte Gruppe besteht aus Benzylpenicillinen, Ampicillin mit dem grampositiven und gramnegativen Wirkungsspektrum, aber ohne Wirksamkeit gegenüber penicillinaseproduzierenden grampositiven Keimen. Carbenicillin hat wie Ampicillin grampositive und gramnegative Aktivität, aber das antibakterielle Spektrum ist weiter, es umfaßt auch noch Proteus und Pseudomonas-Keime (17). Als Breitbandantibiotikum wirkt es bei Proteus- und Pseudomonas-Infektionen bakteriostatisch und in hohen Dosen bakterizid. Es stand bisher nur für die parenterale Applikation zur Verfügung, weil es nicht säurestabil ist.

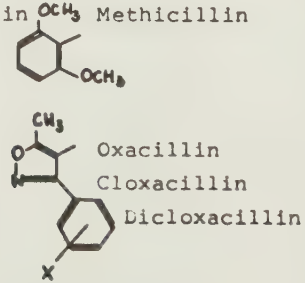
Abb. 2: Penicillin und Penicillinderivate



Gruppe I



Gruppe II



Gruppe III

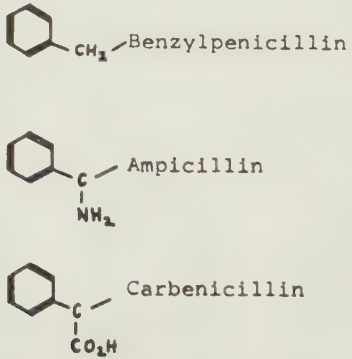
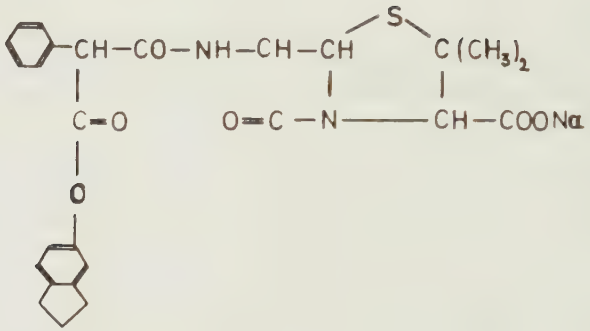


Abb. 3: Indanylcarbenicillin



Die Entwicklung neuerer Carbenicillinderivate brachte für die Chemotherapie wesentliche Fortschritte, vor allem wegen ihrer günstigeren pharmakokinetischen Eigenschaften. Butler u. Mitarb. (9) gelang es 1971 durch Veresterung des Carbenicillins mit Indanyl, eine Verbindung herzustellen, die wegen ihrer Säurestabilität oral verabfolgt werden kann.

2. Pharmakokinetik

Butler u. Mitarb. konnten nachweisen, daß die lipophilen Eigenschaften des Indanyl-Carbenicillins, die auf dem phenolähnlichen Indanol-Anteil beruhen, für die Absorption im Gastro-Intestinaltrakt wichtig sind.
Für die in vitro-Tests auf Säurestabilität wurden die MIC-Werte im künstlichen Magensaft nach Inoculation mit Staph. aureus bestimmt (9):

Tab. 7: Säurestabilität des Indanyl-Carbenicillins im künstlichen Magensaft (Butler, 9, 1971)

	MIC (mcg/ml)		
	Körperflüssigkeit (pH 7,2)	Magensaft (pH 2,o)	Aktivitätsverlust in %
Indanylcarbenicillin-Na	o,o9	o,o9	o %
Carbenicillin	1,56	2oo	99,2 %
Benzylpenicillin	o,o6	2oo	99,9 %

Die Tabelle 7 zeigt die Säurestabilität des Indanyl-Carbenicillins im künstlichen Magensaft bei 37° C für die Dauer von 1 Stunde. Es ist außerdem daraus ersichtlich, daß Carbenicillin und Benzylpenicillin durch den künstlichen Magensaft fast völlig zerstört werden, während Indanylcarbenicillin keinen Wirksamkeitsverlust aufweist.

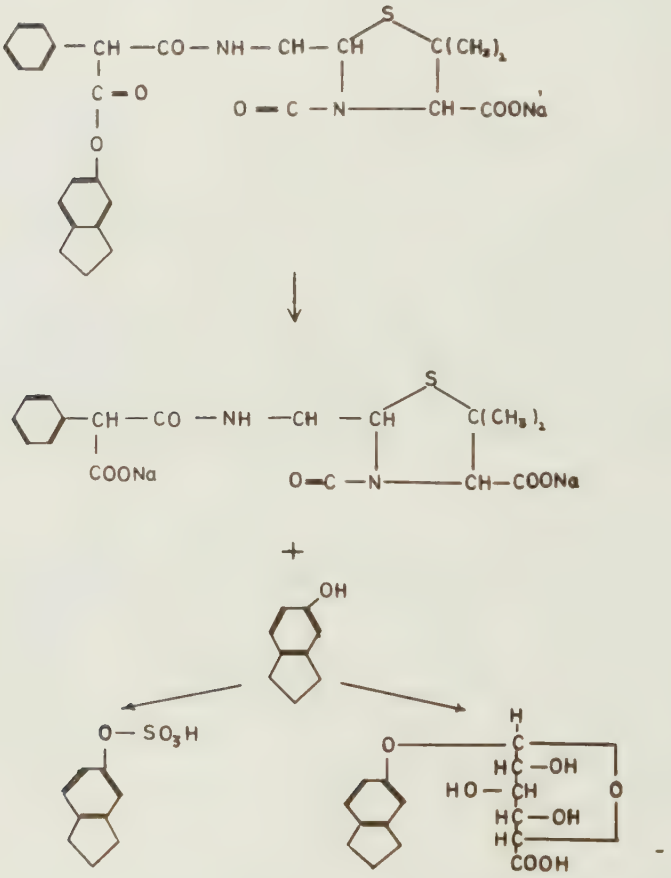
In vivo Untersuchungen (Butler, 9, 1971) an infizierten Mäusen ergaben, daß die Wirksamkeit des oral gegebenen Indanylcarbenicillins ebenso effektiv ist wie die des subcutan verabreichten Indanylcarbenicillins bzw. Carbenicillins.

Tab. 8: Effektivdosis (ED 5o mg/kg) des Indanyl-Carbenicillins bei infizierten Mäusen (Butler, 9, 1971)

	Indanylcarbenicillin		Carbenicillin
	Oral	s.c.	s.c.
E. Coli	2o.5 ± 6.1	22 ± 5.9	21.5 ± 5.9
Staph. aureus	4o.o ± 1o.7	41 ± 9.8	38.o ± 3.1
Proteus vulgaris	19o		2oo.o ± 61.o
Proteus mirabilis	175		185.o ± 88.o
Pseudomonas aeruginosa	29o		21o,o ± 84,o

In Übereinstimmung damit stehen die Ergebnisse bei Untersuchungen an Patienten mit Harnwegsinfekten.

Abb. 4: Pharmakokinetik des Indanyl-Carbenicillins



Tab. 9: Vergleich der Serumspiegel nach einmaliger oraler Verabreichung von Indanyl-Carbenicillin mit i.m. Gaben von Carbenicillin

	Carbenicillin-Serumspiegel (mcg/ml) freie Säure				
nach	1/2	1	2	3	4 Stunden
Carbenicillin 5oo mg i.m.	15,o	14,5	9,3	4,3	o
Indanyl-Carbenicillin 5oo mg oral	2,1	4,9	o	o	o
1.ooo mg oral	8,3	1o,2	7,5	3,2	o

Die Angleichung der Werte von Indanylcarbenicillin an die des Carbenicillins beweist ferner, daß Indanylcarbenicillin durch Gewebs- und Serumesterasen rasch hydrolysiert wird zu Carbenicillin und Indanyl. Während Indanyl in glucuronisierter bzw. sulfuronisierter Form eliminiert wird, wird Carbenicillin vorwiegend in die extravasale Flüssigkeit und besonders im Urin ausgeschieden.

Die Serumspiegel wiesen bei der Untersuchung an 12 Patienten folgende Werte auf:

Tab. 1o: Serumspiegel nach Anwendung von 5oo bzw. 1.ooo mg Indanylcarbenicillin alle 6 Stunden (Butler, 9, 1971)

	nach 1/2	1	2	3	6 Std.
Indanylcarbenicillin 5oo mg/6 Std.	6.16	11,o	6.o7	2.o9	O
Indanylcarbenicillin 1.ooo mg/6 Std. = 764 mg Carb.	9.44	18.o	13.3	1o.9	O

Die gleichen Ergebnisse erhielten Bailey (1, 1972) und Bran (2, 1971) nach entsprechenden Untersuchungen. Während die Dosiererhöhung von 5oo mg auf 1.ooo mg Indanylcarbenicillin das Serumcarbenicillin erheblich ansteigen ließ, traf dies für den Serumester nicht zu. Daraus folgt, daß nur ein kleiner Prozentsatz des Carbenicillinesters in den Blutkreislauf gelangt (9).

Die Urinkonzentrationen waren in allen Fällen sehr hoch und überschritten oft 1.ooo mcg/ml:

Tab. 11: Carbenicillin-Ausscheidung im Urin nach einmaliger oraler Nüchterngabe von 5oo mg Indanylcarbenicillin (Naumann 26, 1973)

Proband	o - 3 Stunden-Urin			3 - 6 Stunden-Urin		
	Menge (ml)	Konz. (ug/ml)	Ausscheid. (mg)	Menge (ml)	Konz. (ug/ml)	Ausscheid. (mg)
1	1oo	1.25o	125	138	294	4o,6
2	115	88o	1o1,2	47	94o	44,2
3	75	336	121,6	12o	41o	49,2
4	74	1.3oo	96,2	58	385	22,3
5	362	336	121,6	12o	41o	49,2
6	155	84o	13o,2	15o	235	35,2
7	77	1.34o	1o3,2	123	355	43,4
8	128	1.14o	145,9	126	31o	39,1

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Material und Methodik

1.1 Alter und Geschlechtsverteilung

In der Urologischen Universitätsklinik Bonn wurde Indanyl-Carbenicillin bei 19 Patienten mit obstruktiver Pyelonephritis und signifikanter Pyocyaneus-Keimzahl im Urin teilweise in Kombination mit anderen Problemkeimen eingesetzt. Es handelte sich um 8 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 44 Jahren und einem Körpergewicht von 6o - 73 kg und 11 Männer mit einem Durchschnittsalter von 6o Jahren und einem Körpergewicht von 7o - 8o kg.

1.2 Klinische Daten

Folgende Infektursachen gaben zur Verabreichung des Medikamentes Indanyl-Carbenicillin-Na Anlaß:

Tab. 12: Infektursachen bei 19 untersuchten Patienten

Infektursache		Patientenzahl
Blasen-Ca mit Harnstauung		
	chronischer Infekt	4
Blasenentleerungsstörungen (Prostata-Adenom, Urethra-Striktur)		
	chronischer Infekt	5
	akute Exacerbation	2
Nephrolithiasis		
	chronischer Infekt	6
	akute Exacerbation	2

Bei allen Patienten war bereits eine Vorbehandlung mit den verschiedensten Chemotherapeutika über mehrere Wochen erfolgt, ohne daß sich der Infekt wesentlich beeinflussen ließ.

1.3 Keimidentifizierung (qualitativ)

Vor Beginn der Therapie ergaben die Urinuntersuchungen bei allen Patienten eine signifikante Bakteriurie sowie eine pathologische Leukozyturie, d. h. es fanden sich mehr als 1oooo Leukozyten/cm^3 im Nativurin. Die Auszählung der Leukozyten wurde in der Fuchs-Rosenthal-Kammer vorgenommen. Zur Ermittlung der Keimzahlen im Urin wurde das Eintauchverfahren nach Guttmann und Naylor ange-

wendet, womit die pro ml Mittelstrahlurin bzw. Katheterurin enthaltenen Keime in Größenordnungen von Zehnerpotenzen abgelesen werden können. Die Methode ist einfach, genau und signifikant:

Vorgefertigte Nährbodenträger werden durch Eintauchen in (oder durch Übergießen mit) frisch gewonnenem Urin beimpft und 24 Stunden bei 37° C bebrütet. Danach erfolgt die Beurteilung durch einen Vergleich der Koloniendichte mitentsprechenden Abbildungsvorlagen. Weniger als $1o^4$ Keime/ml werden im Mittelstrahlurin als Kontamination gewertet, während Keimzahlen von $1o^4$ bis $1o^5$ als verdächtig und über $1o^5$ als "signifikante" Bakteriurie beweisend für eine Harnwegsinfektion sind.
Bei den untersuchten Urinen zeigte sich bei 5 Patienten eine Keimzahl von $1o^5$, bei 13 Patienten eine Keimzahl von $1o^6$ und bei einer Patientin von $1o^7$ auf den Nährbodenträgern.

1.4 Keimdiagnostik (quantitativ)

Zur qualitativen Keimdiagnose wurden diese Proben dem bakteriologischen Labor übergeben, wo aus dem dichten Wachstum des Nährbodenträgers die verschiedenen Keime isoliert und auf die für eine Differenzierung notwendigen Spezialmedien überprüft wurden. Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Erreger, die zu Beginn der Therapie im Urin nachgewiesen wurden:

Tab. 13: Keimdiagnose vor Beginn der Therapie

Erreger	Zahl der Patienten
Pseudomonas aeruginosa	8
Proteus	4
Proteus-Enterobakter	3
Pseudomonas-Proteus	1
Pseudomonas-Enterobakter	1
Proteus-E. coli	1
Proteus-Pseudomonas-E. coli	1

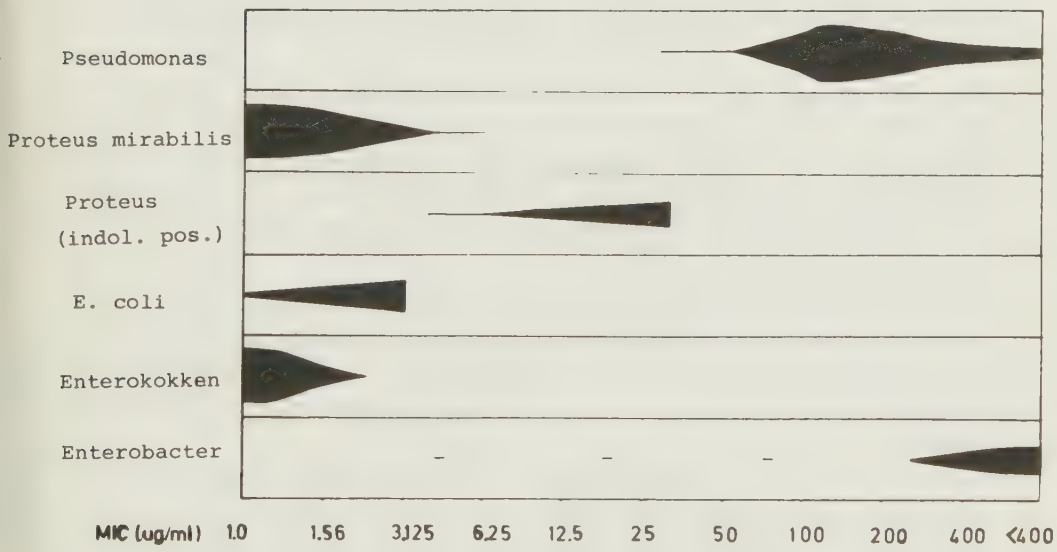
1.5. Aktuelle Resistenzsituation

Vor Therapiebeginn bestimmten wir von den Urinkulturen im Reihenverdünnungstest die Minimalen Hemmkonzentrationen gegenüber Carbenicillin. Dabei wurden die Kulturen im Verhältnis 1 : 1oo

verdünnt, in Nährbouillon 18 Stunden bebrütet und dann mit dem Antibiotikum beschickt. Die Verdünnungsstufe dieser Reihe war 1:2. Als MHK galt dann die kleinste Antibiotikumkonzentration der Verdünnungsreihe, die gerade vollständige Wachstumshemmung des Testkeims anzeigte.

Die nächste Abbildung zeigt die MIC-Werte sämtlicher getesteter Erreger:

Abb. 5: MIC-Werte für Indanyl-Carbenicillin bei sämtlichen getesteten Erregerstämmen



Jeweils einer von 15 Pseudomonas-Stämmen war empfindlich gegenüber 31,25 und 62,5 mcg/ml. 6 Stämme gegenüber 125 mcg/ml. 2 Stämme konnten nur durch 5oo mcg/ml oder darüber inhibiert werden, 5 Stämme durch 25o mcg/ml.

Indol-negative Proteus-Stämme, d. h. Proteus mirabilis, verursachen weitaus häufiger Harnwegsinfektionen als indol-positive Stämme. Nur ca. 1 von 1o Proteus-Stämmen, die aus dem Urin isoliert werden, ist indol-positiv. Wir haben den MIC-Wert von 13 Proteus-mirabilis-Stämmen getestet. Einer davon wurde durch nur o,5 mcg/ml inhibiert. 5 Stämme erwiesen sich als empfindlich gegenüber 1 mcg/ml und 3 Stämme gegenüber 2 mcg/ml. Fast ein Drittel (4 Stämme) der isolierten Proteus-mirabilis waren gegenüber dem Carbenicillin-Indanyl-Na primär resistent, sie konnten nur durch 1.ooo mcg/ml oder darüber inhibiert werden.

Die indol-positiven Proteus-Stämme scheinen resistenter zu sein als indol-negative Proteusstämme, d. h. Proteus mirabilis. Wir haben 7 isolierte Stämme getestet. Nur 1 Stamm wurde durch 4 mcg/ml inhibiert, während 5 Stämme MIC-Werte zwischen 15,6 mcg/ml und 31,3 mcg/ml aufwiesen; 1 Stamm konnte durch 1.ooo mcg/ml inhibiert werden.

Die Mehrzahl der 1o isolierten Escherichia-coli-Stämme erwies sich als sehr empfindlich gegenüber Carbenicillin-Indanyl-Na. 6 von ihnen wurden durch 4 mcg/ml gehemmt und weitere 3 durch 2,35 mcg/ml oder noch weniger. Wir haben nur 1 resistenten Stamm gefunden.

Sämtliche isolierten Enterokokken waren empfindlich gegenüber 1 mcg/ml Carbenicillin.
Für die Enterobakter-Stämme haben wir jedoch ein ganz anderes Ergebnis festgestellt. Nur 3 von 1o Stämmen waren gegenüber weniger als 1oo mcg/ml empfindlich und nur 1 Stamm gegenüber 4,7 mcg/ml. Dagegen konnten 6 Stämme nur durch 6oo mcg/ml oder darüber inhibiert werden.

1.6 Therapieschema

Der aufgrund dieser in-vitro-Ergebnisse aufgestellte Therapieplan sah folgende Medikation vor:
Die 19 Patienten erhielten 7 Tage lang parenteral 1o g Carbenicillin pro Tag. Am 8. Tag begann die orale Anwendung von Carbeni-

cillin-Indanyl-Na mit einer Dosierung von 1 g (2 Tabletten) alle 6 Stunden und zwar über einen Zeitraum von 4 Wochen. Unmittelbar vor sowie 1, 2, 3 und 6 Stunden nach oraler Nüchterngabe der Tabletten wurden Blutproben entnommen, zentrifugiert und aus dem Serum die Carbenicillin-Spiegel bestimmt. Ebenfalls wurde der Carbenicillin-Spiegel im zweiten 3-Stunden-Urin bestimmt und die ausgeschiedene Carbenicillin-Menge, die als Maß der Gesamtresorption zu verstehen ist.

1.7. Blutspiegelbestimmung

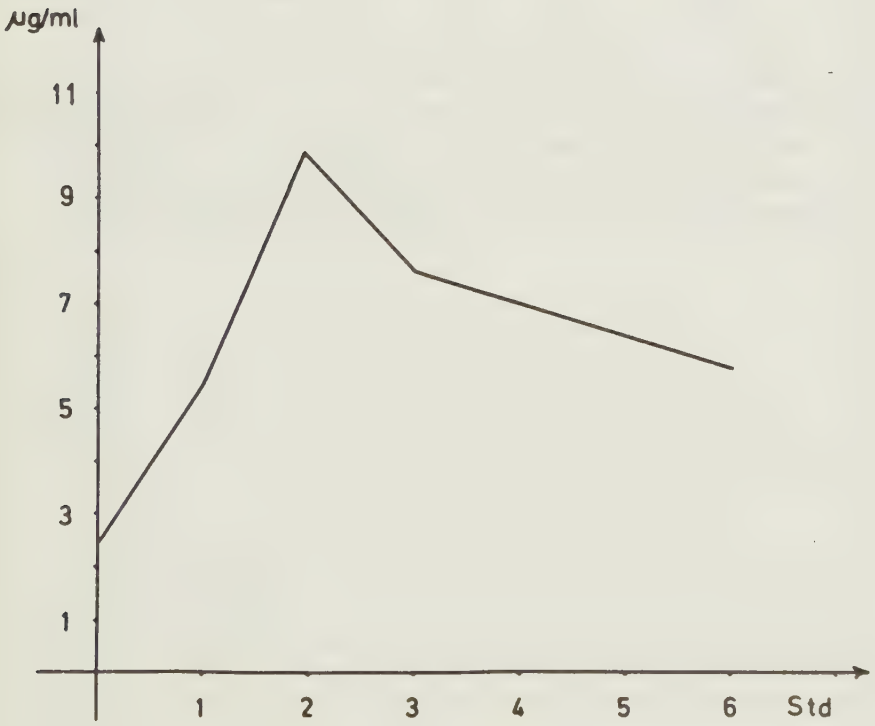
Die Carbenicillin-Spiegel im Serum ergaben über den Zeitraum eines Monats folgende Werte:

Tab. 14: Serum-Carbenicillin-Spiegel

Proband	1. Tag					2. Tag		7. Tag		21. Tag		28. Tag	
	AW	1^h	2^h	3^h	6^h	LW	2^h	LW	2^h	LW	2^h	LW	2^h
1	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	6,25	5,4	2,8	3,9	3,8
2	2,5	2,5	4,6	7,1	4,75	2,5	13,6	2,5	2,5	5,6	4,85		
3	-	7,44	7,9o	-	35,5	9,2	1o,o	-	12,8	-	-	-	-
4	2,5	2,5	4,o	9,5	2,5	2,5	2,7	2,7	2,5	3,7	2,68	-	4,5
5	2,5	5,1	11,7	8,4	2,5	2,85	3,3o	-	-	2,5	2,5	9,8	3,2
6	2,5	21,o	16,2	8,7	2,8	3,54	13,2	3,42	17,2	-	13,5	2,8	-
7	2,5	2,5	3,52	2,5	-	2,5	4,1	2,5	-	2,5	-	-	4,5
8	2,5	2,5	8,9	4,7	2,5	3,45	5,2	3,9	2,5	2,5	2,5	-	-
9	2,5	1o,o	13,o	9,4	2,5	2,5	7,7	2,5	9,2	7,o	2,5	3,12	11,4
1o	2,5	4,35	1o,6	7,8	2,5	3,42	11,8	6,o	13,2	4,4	8,7	4,6	16,4
11	8,o	-	22,7	-	-	8,5	21,o	9,2	27,4	7,o	14,2	8,o	1o,8
12	2,5	2,5	13,o	16,8	3,o8	2,95	14,o	3,1	6,2	5,6	1o,8	3,71	16,9
Schwankungsbereich			2,5 -22,7				2,5 -21		2,5 -27,4		2,5 -14,2		3,2 -16,9
Mittelwert	2,5	5,44	9,84	7,63	5,81		9,o5		9,82		6,85		8,93

Da der oralen Therapie eine einwöchige Carbenicillin-Behandlung per infusionem vorausging, läßt sich der Ausgangswert mit einem Durchschnitt von 2,5 ug/ml erklären, nach 2 Stunden ist das Maximum mit 9,84 ug/ml erreicht. Danach fällt der Serumspiegel kontinuierlich ab und erreicht nach 6 Stunden bei der Hälfte der Patienten wieder die Ausgangswerte.

Abb. 6: Durchschnittlicher Carbenicillinspiegel im Serum nach Ablauf der ersten 6 Stunden

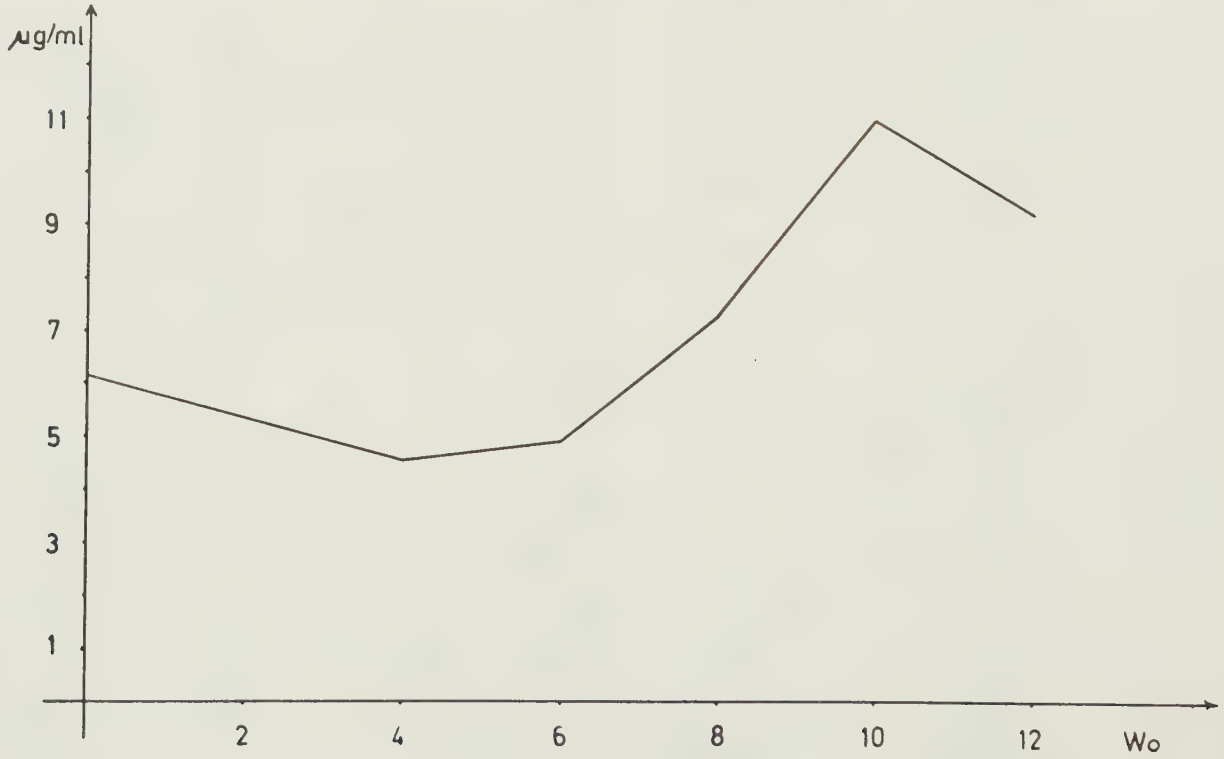


Tab. 15: Carbenicillinspiegel im Serum bei 6 Patienten mit Langzeittherapie (12 Wochen)

	28. Tag		42. Tag		56. Tag		7o. Tag		84. Tag	
Proband	L	2^h	L	2^h	L	2^h	L	2^h	L	2^h
1	3,9	3,8	12,5	5,8	-	9,6	5,6	12,5	8,1	7,6
2	-	3,8	-	5,4	-	11,5	-	15,o	-	17,5
3	-	4,5	5,8	6,o	3,2	12,5	3,4	-	3,6	-
4	9,8	3,2	8,8	3,3	-	-	-	-	-	-
5	2,8	5,2	5,4	4,o	5,8	3,4	1o,5	4,3	7,4	5,1
6		5,9			6,1	9,3	5,4	12,o	12,5	6,6
Mittelwert		4,56		4,9		7,26		1o,95		9,2

Das 2-Stundenmaximum des ersten Tages wird nur bei 3 Patienten noch einmal erreicht, und zwar gegen Ende der 3-monatigen Behandlung. Bei allen Probanden fällt ein Absinken der Serumspiegel nach Ablauf des ersten Monats auf, die dann in der 1o. Woche wieder ansteigen, ohne jedoch die früheren Werte zu erreichen.

Abb. 7: Durchschnittlicher Carbenicillinspiegel bei Langzeittherapie über 12 Wochen



1.8 Urinspiegelbestimmung

Die Carbenicillinspiegel im Urin variieren sehr stark. Bei der Untersuchung an 1o Patienten lassen sich Werte von 1oo bis 2.5oo ug/ml nachweisen:

Tab. 16: Carbenicillinspiegel im Urin

Proband	1.Tag	2. Tag	7. Tag	14. Tag	21. Tag	28. Tag
1	1.5oo	2.ooo	82o	-	215	-
2	164	455	48o	215	-	43o
3	1.2oo	2.o8o	-	-	27	568
4	1.68o	51o	63o	2.48o	78o	1.18o
5	2.46o	34o	1.15o	725	1.58o	73o
6	36o	59o	44o	6oo	3o5	5oo
7	29	34	375	118	12o	368
8	38o	37o	155	455	195	21o
9	41o	6oo	23o	51o	33o	-
1o	215	195	16o	18o	36o	385
Mittel-werte:	839,8	717,4	6o4,4	659,7	431,3	546,4

Ebenso wie die Serumspiegel steigen die Urinspiegel im 3. Behandlungsmonat wieder an. In jedem Fall sind die Carbenicillinspiegel im Urin aber so hoch, daß sie als Hohlraumkonzentrationen ausreichen zur Behandlung von Problemkeimen im Urin, allen voran Pseudomonas-Keime, deren MIC-Werte, wie bereits erwähnt, im Bereich um 4oo ug/ml liegen.

1.9 Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse

Um eine Vorstellung von den Resorptionsverhältnissen zu bekommen, haben wir die Carbenicillinausscheidung im Urin nach einmaliger oraler Nüchterngabe von 1.ooo mg Indanyl-Carbenicillin entsprechend 764 mg Carbenicillin untersucht:

Tab. 17: Ausscheidungs- und Resorptionsverhältnisse des Carbenicillins

Proband	Urinmenge (ml)	Konzentration (ug/ml)	Ausscheidung (mg)	% der Dosis
1	2oo	1.5oo	3oo	39,2
2	5oo	164	82	1o,7
3	25o	36o	9o	11,7
4	18o	1.86o	334,8	43,8
5	2oo	1.68o	336	43,9
6	2oo	2.46o	492	64,3
7	5oo	375	187,5	24,5
8	17o	1.7oo	2o4	26,6
9	2oo	41o	82	1o,7
1o	41o	37o	151,7	19,8
Mittelwert				29,52

Wie die Untersuchungen ergaben, werden ca. 3o % der verabreichten Carbenicillinmenge ausgeschieden.

IV. ERGEBNISSE

1. Beurteilungskriterien des therapeutischen Effektes

1.1 Qualitative Bakterienkultur und Antibiogramm

Nach Abschluß der 4-wöchentlichen Behandlung lagen folgende bakteriologischen und klinischen Ergebnisse vor: Von den 19 Patienten mit den Problemkeimen Pseudomonas oder Keimen der Proteus-Gruppe wurden 1o, d. h. mehr als 5o %, vollkommen keimfrei und klinisch frei von Infektionssymptomen. Bei 6 Patienten fand ein Erregerwechsel statt, und in 3 Fällen persistierte der Bakterienstamm.
Bezogen auf die oben erwähnten Infektursachen ergab sich im einzelnen folgendes Bild:
Alle Patienten der 1. Gruppe mit Blasencarcinom wurden keimfrei.

Von den 5 Patienten mit chronischem Harnwegsinfekt aus der 2. Gruppe (Blasenentleerungsstörungen durch Prostataadenom oder Urethrastriktur) wurde ein Patient keimfrei, bei den übrigen wurde ein neuer Keim nachgewiesen: E. coli, einmal sogar mischinfiziert mit Enterobakter. Die beiden Patienten mit akuter Exacerbation wurden ebenfalls keimfrei.
Auch aus der 3. Gruppe wurden 3 Patienten mit Nephrolithiasis keimfrei, in 2 Fällen wurde ein Erregerwechsel zugunsten anderer resistenter Keime festgestellt und zwar handelt es sich wiederum um Enterobakter-Stämme. Bei 3 Patienten mit chronischer Nephrolithiasis persistierte der Erreger.
Die Bakteriurie verschwand dementsprechend ebenfalls in 1o Fällen und wurde trotz Keimwechsels bzw. persistierendem Erreger bei den übrigen Patienten reduziert auf $1o^4$ und weniger.

1.2 Leukozyturie

Die Leukozyturie konnte in 3 Fällen behoben werden. Bei 11 Patienten wurden noch vereinzelt Leukozyten im Urin nachgewiesen. Bei den restlichen Patienten konnte die Leukozyturie nur mäßig reduziert werden.

1.3 Klinische Symptomatologie

Die subjektiven Beschwerden, insbesondere Übelkeit, Pollakisurie und Dysurie verschwanden bei 12 Patienten völlig. 4 Patienten gaben keine Besserung der Beschwerden an, bei dreien besserte sich

der Zustand mäßig.
Das Präparat wurde gut vertragen. Bei 4 Patienten traten geringe gastrointestinale Beschwerden wie Nausea und Diarrhoe auf, die aber in keinem Fall zu einem Abbruch der Therapie zwangen oder eine Reduzierung der Dosis erforderlich machten. Ein unangenehmer Mundgeruch wurde von 4 Patienten als lästige Nebenwirkung angegeben. Die während der Therapie alle 8 Tage kontrollierten Laborwerte zeigten folgende Ergebnisse:

Die Bilirubinwerte sowie die Transaminasen lagen alle im Normbereich (Bilirubin Normbereich o,25 - 1,o mg%) (SGOT Normbereich bis 18 mU, SGPT Normbereich bis 22 mU).

4 Patienten zeigten initial erhöhte Kreatininwerte (Normbereich - 1,5 mg%) zwischen 1,6 und 2,5 mg%.

Die alkalische Phosphatase (Normbereich bis 28 mU) war bei 12 Patienten z. T. stark erhöht. In 3 Fällen lag sie zwischen 25 und 35 mU, viermal zwischen 3o und 4o mU und bei 5 Patienten zwischen 4o und 55 mU.

Während in 3 Fällen eine Reduzierung der erhöhten Kreatininwerte erreicht wurde, blieb die Erhöhung der alkalischen Phosphatase von der Therapie unbeeinflußt.

V. DISKUSSION

Die erzielten Resultate bei der Behandlung chronischer Harnwegsinfektionen mit dem oral verabreichten Indanyl-Carbenicillin sind durchaus zufriedenstellend. Mehr als die Hälfte der Patienten wurde völlig beschwerdefrei, was durch die Laboruntersuchungen des Urins auch objektiviert werden konnte. Die positiven Ergebnisse sind auf die Blut- und Urinspiegel zurückzuführen, die im Serum Werte zwischen 8 und 1o g/ml erreichen, Konzentrationen also, die nach unseren Untersuchungen Erregerstämme wie Proteus mirabilis, E. coli und Enterokokken inhibieren. Die hohen Urinkonzentrationen, die im Durchschnitt 6oo bis 8oo ug/ml betragen, erreichen die MIC-Werte der Problemkeime, insbesondere der Pseudomonas-Keime. Der Kurvenverlauf der Serum- und Urinkonzentrationen zeigt zwei deutliche Gipfel, nämlich zu Beginn der Therapie und nach Ablauf von 8 - 1o Wochen steigen die Werte nach kurzzeitigem Absinken wieder an. Das erste Ansteigen dürfte seine Ursache in der Prämedikation von 1o g Carbenicillin i. v. für die Dauer von einer Woche haben und bedeutet eine gute Basis für die orale Weiterbehandlung mit Indanyl-Carbenicillin. Der zweite Anstieg des Medikamentenspiegels zeigt die Eignung des Wirkstoffs zur Langzeittherapie. Eben diese Forderung stellen auch Autoren wie Fabre (11, 1972), Laubinger (18, 1969), Fischer (12, 1969) und Kierfeld (16, 197o), die durch eine längere Therapiedauer gleichzeitig ein Infektrezidiv verhindern wollen. Das breit gestreute Spektrum an Erregern, das mit Indanyl-Carbenicillin erfaßt wird, rechtfertigt den Einsatz des Wirkstoffs bei hartnäckigen Harnwegsinfektionen und speziell bei Infektionen, die durch Pseudomonas und auch andere urologische Problemkeime hervorgerufen sind. Die eigenen Resultate stehen in Übereinstimmung mit Ergebnissen anderer Autoren. Bran (2, 1971) erzielte Durchschnittskonzentrationen im Serum nach einer Initialdosis von 1 g Indanyl-Carbenicillin von 6,3 ug/ml, Urinkonzentrationen von 64o ug/ml, womit 8o % der E. coli und Enterobakter-Spedies gehemmt wurden und 5o % Klebsiella-Keime sowie alle Proteus- und Pseudomonas-Stämme.

Tayler (3o, 1972) gibt ebensolche Serum- und Urinspiegel an und hebt Indanyl-Carbenicillin speziell bei chronischen Pseudomonas-Infekten der Harnwege als "Antibioticum der Wahl" hervor. Wallace

(31, 197o) beurteilt die Serumkonzentrationen um 1o ug/ml zwar als "suboptimal", sieht aber den entscheidenden Vorteil in den sehr hohen Urinkonzentrationen, die chronische Pseudomonas-, Enterobacter- und Proteusinfektionen positiv beeinflussen.

Butler (9, 1971) erhält noch höhere Serumkonzentrationen (zwischen 1o und 2o ug/ml) und stellt im Vergleich mit anderen Antibiotika fest, daß Indanyl-Carbenicillin ebenso wirkungsvoll bei der Behandlung von E. coli-Infektionen wie Ampicillin ist. Wie seine Untersuchungen zeigen, ist es dem Ampicillin überlegen bei Pseudomonas-Infekten und vergleichbar dem Furadantin bei Proteus vulgaris-Infekten.
Zweifellos liegt die große Bedeutung des neuen oral verabreichbaren halbsynthetischen Medikamentes in seiner Wirksamkeit gegenüber den Problemkeimen Proteus und Pseudomonas. Während die Blutspiegel ausreichen, um eine Reihe von Proteusstämmen zu eliminieren, liegt der therapeutische Erfolg bei Pseudomonas-Infektionen offenbar allein an den hohen Urinkonzentrationen. Damit wird Indanyl-Carbenicillin zum hochqualifizierten Hohlraumantibiotikum, das seine Anwendung dann finden sollte, wenn das urologische Grundleiden, z. B. die gestörte Urodynamik, operativ nicht mehr zu beheben ist. Die Supprimierung der in den Harnwegen vorhandenen Keime genügt schon, um eine Progredienz der chronischen Infektion zu vermeiden (22). Oft genug kommt es sogar über die Supprimierung hinaus zum vollen therapeutischen Erfolg, so daß die Antibiotika mit bakteriziden Serumkonzentrationen und die mit antibakterieller Aktivität des Urins bezüglich der Erfolgschancen als gleichwertig anzusehen sein dürften. Aus einer Studie von Mac Cabe und Jackson (23, 1965) geht hervor, daß Substanzen mit gutem Serumspiegel und solche mit fehlendem Serumspiegel sich gleichsam in ihrer Wirkung entsprachen.
Stamey (29, 197o) zeigte ebenfalls, daß der sterile Urin und die Ausheilung der Harnwegsinfektion direkt abhängig waren vom bakteriziden Urinspiegel und unabhängig von den Serumkonzentrationen.

Wing (32, 197o), der bei Pyelonephritiden möglichst ein Medikament mit hohen Serumkonzentrationen und hohen Urinkonzentrationen fordert, bestätigt, daß mit Nalidixinsäure und Nitrofurantoin gute Erfolge erzielt wurden, obwohl beide Substanzen nur im

Urin antibakterielle Spiegel hervorrufen.
Indanyl-Carbenicillin dürfte für eine Chemoprophylaxe speziell in der Urologie geeignet sein. Sie wird erforderlich, wenn an primär nicht infizierten Nieren oder Harnwegen instrumentelle Harnableitungen geschaffen werden müssen und dadurch die Gefahr der ascendierenden Infektion entsteht. Hier sind speziell hohe Harnspiegel eines Medikamentes erforderlich, wie sie auf Grund unserer Untersuchung mit der geprüften Substanz erreicht werden können. Die gramnegativen Erregerspecies Klebsiella, Proteus und Pseudomonas sind die am häufigsten zu erwartenden Infektionskeime, die auffallenderweise vor Krankenhausaufnahme selten oder überhaupt nicht im Urin nachgewiesen werden und als oft mehrfach resistente "Hospitalkeime" gefürchtet sind (5).
Wie alle Penicilline ist Indanyl-Carbenicillin praktisch atoxisch und kann deshalb in jedem Lebensalter und in hohen Dosen angewandt werden.
Die Säurestabilität schließlich läßt es zu, daß Indanyl-Carbenicillin oral verabreicht werden kann. Dies ist der entscheidende Vorteil gegenüber allen bisherigen gegen Pseudomonas wirksamen Medikamenten, denn nun ist es möglich, Patienten mit chronischen Pseudomonas-Infekten auch oral zu behandeln, was für die ambulante Langzeittherapie als Vorteil erscheint.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die maximalen Serumspiegel liegen nach einmaliger Anwendung von 1ooo mg nach 2 Stunden zwischen 8 und 1o mcg/ml. Das bedeutet, daß eine orale Dosis von 1ooo mg Indanyl-Carbenicillin ungefähr die gleichen Serumspiegel ergibt wie 25o bis 5oo mg parenterales Carbenicillin.
Die Urinspiegel variieren zwischen 25o und 2ooo mcg/ml. Diese Ergebnisse rechtfertigen die Verabreichung von Indanyl-Carbenicillin vor allem dann, wenn infektprädisponierende anatomische Veränderungen im Bereich der Harnwege urochirurgisch nicht mehr beseitigt werden können, so daß die Therapie dann als Infektsuppression zu verstehen ist und ascendierende Reinfektionen zu limitieren vermag.

Auf Grund der klinischen und experimentellen Prüfung des neuen oral verabreichbaren Indanyl-Carbenicillins lassen sich als wichtigste Resultate folgende Fakten festhalten:
Der therapeutische Vorteil von Indanyl-Carbenicillin liegt eindeutig in der Erfassung verschiedener klinisch bedeutsamer gramnegativer Keime wie Pseudomonas und Proteus-Arten. Mehr als 5o % der Patienten wurde nach vierwöchiger Behandlung keimfrei. Der Erregerwechsel bei 6 Patienten spricht unbedingt auch für das Medikament, das ja im Augenblick der Eliminierung des ursächlich vorhandenen Keimes bereits erfolgreich eingesetzt ist. Therapeutische Wirksamkeit muß hier also nicht gleichbedeutend sein mit Heilung der Krankheit.
Hervorzuheben ist die erstmals gegebene Möglichkeit der oralen Applikation eines Antibiotikums, das mit seinem Wirkspektrum auch Pseudomonas umfaßt.
Die Verträglichkeit von Indanyl-Carbenicillin erwies sich als sehr gut.
Laboruntersuchungen ergaben keinerlei Hinweis auf pathologische Veränderungen.

VII. LITERATUR

1. BAILEY, R.R., J.B. Eastwood, R.B. Vaughan — The pharmacokinetics of an oral form of carbenicilline in patients with renal failure Postgraduate Med.J.48,422(1972)

2. BRAN, J.L., D.M. Karl und D. Kaye — Human Pharmacology and clinical Evaluation of an oral Carbenicillin-Preparation Clin. Pharmacol. and Therapeutics Vol. 12,3,525(1971)

3. BRÜHL, P. — Die Pyelonephritis aus der Sicht des Urologen Nieren- und Hochdruckkrankh. 2,73(1972)

4. BRÜHL, P. — Erste Erfahrungen mit Minocyclin bei der Chemotherapie von Harnwegsinfektionen Minocyclin-Symposion 1971 Sonderdruck Thieme Verlag

5. BRÜHL, P. — Urologische Aspekte der postoperativen Chemotherapie Zschr.f.Urol.65,11,833,(1972)

6. BRÜHL, P. — Pyelonephritis - Experimentelle, immunologische, epidemiologische und klinische Probleme Thieme Verlag Bd. 3, 185 (1972)

7. BRÜHL, P., E. Adams, W. Straube — Ergebnisse und Erfahrungen beim Nachweis der Bakteriurie mit Uricult Sonderdruck Der Urologe 1969

8. BRÜHL, P., W. Straube und G. Baldauf — Erregerwechsel bei chronischer Pyelonephritis und Rückwirkungen auf die Chemotherapie Fortschr.d.Medizin 4,146 (1971)

9. BUTLER, K., A. English, A.K. Knirsch und K. J. Korst — Metabolism and Laboratory Studies with Indanyl-Carbenicillin Delaware med. J Vol. 43, 11, 366 (1971)

1o. Dietzel, F., H. Hardt — Pyelonephritisdiagnostik Med. Klinik 67, Nr. 51 1962 (1972)

11. FABRE, J., C. Burgy, M. Rudhardt u. A Herrera — The Behaviour in Man of C. P. 15, 464, a Carbenicillin absorbed folowing Oral Administration Chemotherapie 17, 334 (1972)

12. FISCHER, R. — Ergebnisse der Langzeittherapie der chronischen Pyelonephritis Therapiewoche 25, 1144 (1969)

13. HITZEBERGER, G. H. Pichler — Die antibakterielle Therapie der chronischen Pyelonephritis
Nieren- u. Hochdruckkrankheiten 2, 89 (1972)

14. HOLZGREVE, H. — Akute und chronische interstitielle Hephritis
In: Siegenthaler, Klinische Pathophysiologie Thieme 197o, 773

15. KIENITZ, M. — Probleme der Pyelonephritis im Kindesalter
Nieren- u. Hochdruckkrankheiten 2,55 (1972)

16. KIERFELD, G., E. Kierfeld — Die hochdosierte Carbenicillin-Behandlung urologischer Infekte
Med. Welt 21, 182o (197o)

17. KNIRSCH, A. K., K. Butler und A. English — Laboratory and clinical Experience with Geopen
Med. Research Laboratory 1971

18. LAUBINGER, G. — Die medikamentöse Behandlung der chronischen Pyelonephritis
Therapiewoche 25, 1142 (1969)

19. LEGLER, F. — Resistenzwandel und Resistenzlage bei wichtigen pathogenen Bakterienarten (unter Berücksichtigung der Stellung von Carbenicillin)
Med. Klinik 21, 1937 (197o)

2o. LOEW, H., H. Losse — Spezielle therapeutische Probleme bei chronischer Pyelonephritis
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2, 95 (1972)

21. LOEW, H. G. Wessels und W. Oberwittler — Die Mittelstrahluringewinnung für die bakteriologische Diagnostik als Routinemethode in der ambulanten Praxis
Med. Welt 23, 1781 (1972)

22. MARGET, W. — Behandlung der Harnwegsinfektion im Kindesalter
Med. Klinik 67, 1167 (1972)

23. Mc CABE, W. u. G. G. Jackson — Treatment of Pyelonephritis, bacterial, Drug and Host Factors in Success or Failure ammong 252 patients
The New Engl. J. of Med. 272, 1o37 (1965)

24. MÖSSNER, G. — Grundzüge der rationellen Antibiotika-Therapie
Med. Klinik 45, 15o7 (1971)

25. NAUMANN, P. R. Hubmann — Bakteriologische Grundlagen der Behandlung von Harnwegsinfektionen
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2, 84 (1972)

26. NAUMANN, P., H. Rosin	Zur oralen Carbenicillin-Therapie mit Carindacillin D.M.W. 46, 22oo (1973)
27. RITZERFELD, W.	Resistenzsituation der Erreger von Harnwegsinfektionen im Jahre 1971 DMJ 23, 4, 253 (1972)
28. RITZERFELD, W.	Resistenzsituation von Pseudomonas- und Proteusstämmen Med. Welt 23, 1785 (1972)
29. STAMEY, Th. A.	Urinary Infections: A Selective Review and some Observations Calif. Med. 113, 16 (197o)
3o. TAYLOR, W. und W. Holloway	Clinical Experience with oral Carbenicillin Delaware Med. J. Vol 43, 11, 381 (1972)
31. WALLACE, J. F., E. Atlas, D. M. Bear, N. K. Brown, H. Clark und M. Turck	Evaluation of an Indanyl Ester of Carbenicillin Antimicrob. Agents and Chemother. 223 (197o)
32. WING, A. J.	Infections of the Uriary Tract II-Mangement Brit. Med. J. 4, 35 (197o)

Herrn Prof. Dr. med. P. Brühl danke ich herzlich für die Stellung des Themas und die Anregungen zur Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr. med. H. P. Bastian danke ich für seine freundliche Unterstützung.

LEBENSLAUF

Am 15.4.1947 wurde ich als Tochter der Eheleute Kurt und Christine Heerhorst, geb. Fitzler, in Neunkirchen, Bezirk Köln, geboren. Von 1953 bis 1957 besuchte ich die Volksschule Neunkirchen, anschließend das Städtische Mädchengymnasium in Siegburg.

Am 26.2.1966 legte ich dort auf dem hauswirtschaftlichen Zweig meine Reifeprüfung ab.
Am 6.4.1967 bestand ich die Ergänzungsprüfung in Mathematik und Latein in Düsseldorf.
Mein Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1967 an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.
Am 9.1o.1968 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab, am 14.4.197o die ärztliche Vorprüfung.

Meine Famulaturen absolvierte ich von Juli bis August 197o in der gynäkologischen Abteilung des St. Johannes-Krankenhauses in Sieglar und vom August bis Oktober 1971 in der Inneren Abteilung des St. Josephs-Krankenhauses in Troisdorf.

Am 17.7.1973 bestand ich in Bonn die ärztliche Prüfung.

Vom 1.11.1973 - 28.2.1974 arbeitete ich als Medizinalassistentin in der Anästhesieabteilung der Neurochirurgischen Klinik in Bonn, vom 1.4. bis 25.8.1974 in der chirurgischen Abteilung des St. Antonius-Krankenhauses in Köln-Bayenthal.